

Rec'd PCT/PTO 30 DEC 2004

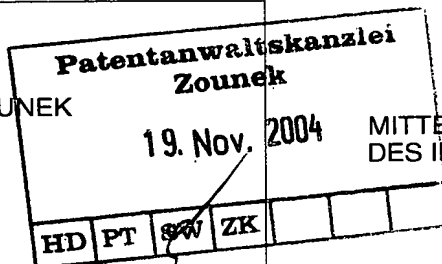
VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An:

Zounek, Nikolai
PATENTANWALTSKANZLEI ZOUNEK
Industriepark Kalle-Albert
Rheingaustrasse 190-196
D-65174 Wiesbaden
ALLEMAGNE



MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)

18.11.2004

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
02/104 DBM

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/07080

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
03.07.2003

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
03.07.2002

Anmelder
BÖHM, Martina

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.
4. **ERINNERUNG**

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Digiusto, M



Tel. +49 89 2399-8162



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT (Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 02/104 DBM	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/07080	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 03.07.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 03.07.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12G1/00		
Anmelder BÖHM, Martina		
<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.</p>		
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none">I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des BescheidsII <input type="checkbox"/> PrioritätIII <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche AnwendbarkeitIV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der ErfindungV <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser FeststellungVI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte UnterlagenVII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen AnmeldungVIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung		
Datum der Einreichung des Antrags 27.01.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 18.11.2004	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Jacques, P Tel. +49 89 2399-8934 	

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-18 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

7-16 in der ursprünglich eingereichten Fassung

1-6, 17-20 eingegangen am 14.10.2004 mit Telefax

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/07080

5. ☒ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

siehe Beiblatt

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|----------------------|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-19 |
| | Nein: Ansprüche 20 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche |
| | Nein: Ansprüche 1-20 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-20 |
| | Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt I

Grundlage des Bescheides

1. Die mit Schreiben vom 14.10.2004 eingereichten Änderungen bringen Sachverhalte ein, die im Widerspruch zu Artikel 34(2)(b) PCT über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung zum Anmeldezeitpunkt hinausgehen. Es handelt sich dabei um folgende Änderungen: "...der zuvor mit Harnstoff inkubiert wurde..." in Anspruch 1.

Dieses Merkmal ist nur im Beispiel 2 der Beschreibung offenbart.

Es wird darauf hingewiesen, dass im Gegensatz zum Gegenstand des Anspruchs 1, der das VWF-Substrat VOR Inkubation mit dem Testmedium mit Harnstoff vermischt, die Beschreibung besagt, dass der "VWF Faktor mit dem Testmedium vermischt wird, bevorzugterweise in Gegenwart von Harnstoff" (siehe Seite 5, Zeile 9-16). Da die Herstellung der besagten Mischung aus VWF-Substrat plus Harnstoff VOR Inkubation mit dem Testmedium nicht **unmittelbar** und **eindeutig** aus der Beschreibung hervorgeht, ist der geänderte Anspruch 1 im Sinne von Art. 34(2), PCT nicht zulässig.

Ausserdem wird darauf hingewiesen, dass die nachträgliche Verallgemeinerung technischer Merkmale welche in einem speziellen Beispiel innerhalb eines spezifischen Kontexts (z.B. Bestimmte Reagenzien, Konzentrationen etc) offenbart werden im Sinne von Art. 34(2)(b) nicht zulässig ist.

Aus diesem Grund ist auch der Gegenstand der Ansprüche 18-20 im Sinne von Art. 34(2), PCT nicht zulässig zumal die Beschreibung keinen Harnstoff enthaltenden (Diagnose-)Kit offenbart.

Deshalb werden die mit Schreiben vom 14.10.2004 eingereichten Änderungen in der folgenden Prüfung von Neuheit, erfinderischer Tätigkeit sowie gewerblicher Anwendbarkeit nicht berücksichtigt. Vielmehr basiert dieser schriftliche Bescheid auf der ursprünglich eingereichten Fassung der Anmeldung.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:
D1: BOEHM MARTINA M ET AL: "Von Willebrand Factor-cleaving protease activity in TTP using a new method based on the positive correlation between vWF multimeric size and Ristocetin Cofactor activity" BLOOD, Bd. 98, Nr. 11 Part 1, 16. November 2001 (2001-11-16), Seite 33a, 43rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Part 1; Orlando, Florida, USA; December 07-11, 2001,
D2: BOEHM M ET AL: "Evaluation and clinical application of a new method for measuring activity of von Willebrand factor-cleaving metalloprotease (ADAMTS13)" ANNALS OF HEMATOLOGY, Bd. 81, Nr. 8, August 2002 (2002-08), Seiten 430-435.
2. Es wurde nicht überprüft ob die Priorität der vorliegenden Anmeldung gültig ist. Für den Fall daß es nicht ist, könnte das Dokument D2 unter der Bedeutung von Regel 64.1(a) für Artikel 33(2)PCT als neuheitschädlich betrachtet werden.
3. Dokument D1 (von den gleichen Autoren wie die Anmeldung) offenbart bereits die Erfindung. Da jedoch D1 nur eine Zusammenfassung eines Meetings ist, sind nicht alle Merkmale, die in Anspruch 1 offenbart sind (z.B. die vWF Konzentration), beschrieben.
Deshalb ist der Gegenstand der Anspruchs 1 als formal neu anzusehen (Art. 33(2) PCT).
4. Der Gegenstand des Anspruchs 1 beruht nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit und erfüllt damit nicht das in Artikel 33(3) PCT genannte Kriterium.
Dokument D1 offenbart ein solches diagnostisches Verfahren zur Bestimmung der vWF-spaltenden Aktivität von ADAMTS-13 in einen Testmedium.
Dokument D1 beschreibt das Konzept, dass man die ADAMTS-13 Aktivität über die Fähigkeit des vWF zur Aggregation von Blutplättchen bestimmen kann (vWF Aktivität), was gemeinhin als Ristocetin-Kofaktor-Aktivität bezeichnet wird (RCo). D1 offenbart, dass sich die ADAMTS-13 katalysierte Proteolyse des vWF durch dessen Fähigkeit zur Aggregation von Thrombozyten detektieren lässt.

Da dieser Konzept schon bekannt ist, wäre es für den Fachmann naheliegend ein Bestimmungverfahren zur Detektion des ADAMTS-13 Aktivität, das alle Merkmale von Anspruch 1 umfaßt, bereitzustellen (Art. 33(3) PCT).

Dasselbe trifft auf den unabhängigen Anspruch 2 zu (Art. 33(3), PCT). Das Verfahren gemäß Anspruch 2 unterscheidet sich von dem in Anspruch 1, indem die Dissoziation von Thrombozytenaggregaten gemessen wird. Das Konzept, dass die ADAMTS-13 Aktivität durch Messung der vWF induzierten Aggregation von Blutplättchen gemessen werden kann (siehe D1) ist aber bereits bekannt. Deshalb stellt dieses technische Merkmal eine für den Fachmann offensichtliche Änderung dar die auch zu keinem unerwarteten Effekt führt. Dem Gegenstand des Anspruchs 2 liegt daher keine erfinderische Tätigkeit zugrunde.

5. Die abhängigen Ansprüche 3-17 scheinen keine zusätzlichen Merkmale zu enthalten, die in Kombination mit den Merkmalen irgendeines Anspruchs, auf den die Ansprüche 3-17 rückbezogen sind, zu einem auf erfinderischer Tätigkeit beruhenden Gegenstand führen könnten.
6. Der Gegenstand der Ansprüche 18 und 19 erfüllt die Erfordernisse des Artikels 33(3)PCT ebenfalls nicht (siehe Punkt 4).
7. Der Gegenstand des Anspruchs 20 ist nicht neu (Art. 33(2) PCT). Dokument D1 offenbart bereits die Verwendung eines vWF-Aktivität-Nachweis-Reagenzes (RCo) zur Detektion der Protease ADAMTS-13.
8. Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in Dokument D1 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch dieses Dokument angegeben.

Patentansprüche:

1. Diagnostisches Verfahren zur Bestimmung der VWF-spaltenden Aktivität von ADAMTS-13 in einem Testmedium, wobei man das Testmedium mit 0,5 bis 5 U/ml eines ADAMTS-13-freien von Willebrand Faktors (VWF), der zuvor mit Hamstoff inkubiert wurde, versetzt und nach Inkubation mit dem Testmedium die ADAMTS-13-Aktivität über den Abfall der VWF-vermittelten Aggregation von Thrombozyten feststellt.
2. Diagnostisches Verfahren zur Bestimmung der VWF-spaltenden Aktivität von ADAMTS-13 in einem Testmedium, wobei man ADAMTS-13-freien von Willebrand Faktor (VWF) mit Thrombozyten versetzt, wobei die Thrombozyten aggregieren und diese Mischung dann mit dem Testmedium versetzt und die ADAMTS-13-Aktivität über die Dissoziation der Thrombozytenaggregate bestimmt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren in Gegenwart von Ristocetin durchgeführt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Feststellung des Abfalls der VWF-vermittelten Aggregation von Thrombozyten mit Hilfe einer Eichkurve vorgenommen wird, wobei für die Erstellung der Eichkurve humanes Normalplasma verwendet wird, welches mit variierenden Mengen inaktiviertem humanem Normalplasma verdünnt ist.
5. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die Feststellung der Dissoziation der Thrombozyten mit Hilfe einer Eichkurve vorgenommen wird, wobei für die Erstellung der Eichkurve humanes Normalplasma verwendet wird, welches mit variierenden Mengen inaktiviertem humanem Normalplasma verdünnt ist.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass ein Serinproteaseinhibitor verwendet wird.

21

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Testmedium Zellextrakt ist.
- 5 18. Diagnose-Kit, enthaltend einen ADAMTS-13-freien VWF und Thrombozyten sowie Harnstoff zur Vorbehandlung des ADAMTS-13-freien VWF.
19. Diagnose-Kit nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass der ADAMTS-13-freie VWF und der Harnstoff sich in einem Behälter befinden.
- 10 20. Diagnose-Kit nach Anspruch 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, dass er ferner Ristocetin enthält.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 02/104 DBM	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/007080	International filing date (day/month/year) 03 July 2003 (03.07.2003)	Priority date (day/month/year) 03 July 2002 (03.07.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12Q 1/37, G01N 33/86		
Applicant DADE BEHRING MARBURG GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. <input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>2</u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 27 January 2004 (27.01.2004)	Date of completion of this report 18 November 2004 (18.11.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2003/007080

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 1-18, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages 7-16, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages 1-6, 17-20, filed with the letter of 14 October 2004 (14.10.2004)
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

...5...

1. The amendments submitted with the letter of 14 October 2004 introduce substantive matter which, contrary to PCT Article 34(2)(b), goes beyond the disclosure in the international application as filed. The amendments are as follows:

"... which was previously incubated with urea ..." in claim 1.

This feature is disclosed only in example 2 of the description.

It should be noted that in contrast to the subject matter of claim 1, which mixes the vWF substrate with urea BEFORE incubation with the test medium, the description states that the "vWF factor is mixed with the test medium preferably in the presence of urea" (see page 5, lines 9 to 16). Since production of said mixture of vWF plus urea BEFORE incubation with the test medium is not **clearly and directly** indicated by the description, the amended claim 1 is not acceptable (PCT Article 34(2)).

It should also be noted that the later generalisation of technical features which are disclosed in a special example within a specific context (e.g. specific reagents, concentrations, etc.) is not acceptable (PCT Article 34(2)(b)).

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

For this reason the subject matter of claims 18 to 20 is also unacceptable under PCT Article 34(2), especially since the description does not disclose any (diagnostic) kit containing urea.

Consequently, the amendments submitted with the letter of 14 October 2004 are not taken into consideration in the subsequent examination for novelty, inventive step and industrial applicability. This written report is instead based on the originally submitted version of the application.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 03/07080

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-19	YES
	Claims	20	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-20	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-20	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Reference is made to the following documents:

D1: BOEHM MARTINA M ET AL: "Von Willebrand Factor-cleaving protease activity in TTP using a new method based on the positive correlation between vWF multimeric size and Ristocetin Cofactor activity" BLOOD, Vol. 98, No. 11, Part 1, 16 November 2001 (2001-11-16), page 33a, 43rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Part 1; Orlando, Florida, USA; December 07-11, 2001

D2: BOEHM M ET AL: "Evaluation and clinical application of a new method for measuring activity of von Willebrand factor-cleaving metalloprotease (ADAMTS13)" ANNALS OF HEMATOLOGY, Vol. 81, No. 8, August 2002 (2002-08), pages 430-435

2. The validity of the priority of the present application has not been checked. If it is not valid, document D2 could be considered under Rule 64.1(a) prejudicial to novelty in respect of PCT Article 33(2).

3. Document D1 (by the same author as the application) already discloses the invention. However, since D1 is only a synopsis of a meeting, it does not describe all the features that are disclosed in claim 1 (e.g. the vWF concentration).

The subject matter of claim 1 is therefore considered to be formally novel (PCT Article 33(2)).

4. The subject matter of claim 1 does not involve an inventive step and therefore does not satisfy the criterion in PCT Article 33(3).

Document D1 discloses this type of diagnostic method for determining the vWF-cleaving activity of ADAMTS-13 in a test medium.

Document D1 describes the concept whereby ADAMTS-13 activity can be determined by the ability of vWF to aggregate blood platelets (vWF activity), which is generally referred to as Ristocetin Cofactor activity (RCo). D1 discloses that ADAMTS-13-catalysed vWF proteolysis can be detected by the ability of vWF to aggregate thrombocytes.

Since this concept is already known, it would be obvious to a person skilled in the art to develop a method for detecting ADAMTS-13 activity that has all the features of claim 1 (PCT Article 33(3)).

The same applies to independent claim 2 (PCT Article 33(3)). The method as per claim 2 differs from that in claim 1 in that the dissociation of thrombocyte aggregates is measured. However, the concept whereby ADAMTS-13 activity can be measured by

measuring the vWF-induced aggregation of blood platelets (see D1) is already known.

Consequently, this technical feature is an obvious change to a person skilled in the art and also does not lead to any unexpected effect.

The subject matter of claim 2 therefore fails to involve an inventive step.

5. Dependent claims 3 to 17 do not appear to contain any additional features which, in combination with the features of any claim to which claims 3 to 17 refer back, could yield subject matter involving an inventive step.
6. The subject matter of claims 18 and 19 also fails to meet the requirements of PCT Article 33(3) (see point 4).
7. The subject matter of claim 20 is not novel (PCT Article 33(2)). Document D1 already discloses the use of a vWF-activity-detecting reagent (RCo) for detecting the protease ADAMTS-13.
8. Contrary to PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not cite document D1 or indicate the relevant prior art disclosed therein.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.